

Requested document:	<a href="#">JP6199784 click here to view the pdf document</a>
---------------------	---------------------------------------------------------------

**NOVEL ALLYLETHIAMINE COMPOUND, PREPARATION THEREOF AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING SAME**

Patent Number:

Publication  
date:

1994-07-19

Inventor(s):

DANIERU RESHIYUAA; SEIDO YOU; PATORITSUKU DOPURIYUU; JIYAN  
ANDORIYUU; JIERAARU ADAMU; DANIERU ANRI KEIGUNAARU; BEATORISU  
GARUDEIOORA

Applicant(s):

ADIR

Requested  
Patent:☐ [JP6199784](#)Application  
Number:

JP19920258801 19920813

Priority Number  
(s):

FR19910010261 19910813

IPC

Classification:

C07D209/14; A61K31/34; A61K31/38; A61K31/40; A61K31/415; A61K31/42; A61K31/425;  
C07D231/56; C07D235/08; C07D235/24; C07D261/20; C07D275/04; C07D307/81;  
C07D333/58

EC

Classification:

[C07D209/16](#), [C07D231/56B](#), [C07D235/08](#), [C07D261/20](#), [C07D307/81](#), [C07D333/58](#)

Equivalents:

AU2095092, ☐ [AU649864](#), ☐ [CA2075876](#), DE69206214D, DE69206214T, DK527687T,  
☐ [EP0527687](#), A3, B1, ES2083123T, ☐ [FR2680366](#), GR3018819T, JP2521396B2,  
NZ243919, ☐ [US5276051](#), ZA9206093

---

**Abstract**

---

---

Data supplied from the esp@cenet database - l2

---

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-199784

(43) 公開日 平成6年(1994)7月19日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 209/14		9284-4C		
A 6 1 K 31/34	A A B	7431-4C		
	A A M	7431-4C		
31/38	A A F	7431-4C		
	A A N	7431-4C		

審査請求 有 請求項の数13 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-258801	(71) 出願人	590003559 アディール エ コンパニー フランス国クールベボワ セデックス, リ ュ カルル エベル, 1
(22) 出願日	平成4年(1992)8月13日	(72) 発明者	ダニエル レシュアー フランス国ゴンデクール, リュ デ ヴェ ルダン 20
(31) 優先権主張番号	9 1 1 0 2 6 1	(72) 発明者	セイド ヨウ フランス国リル セデックス, リュ ドゥ プロフェッシュー ラギュッセ 3, ラ ボラトワ ド シミー シンセス
(32) 優先日	1991年8月13日	(74) 代理人	弁理士 浅村 皓 (外3名)
(33) 優先権主張国	フランス (F R)		

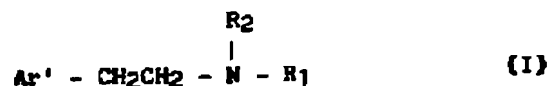
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規なアリールエチアミン化合物、その製法、及びこれを含有する医薬組成物。

(57) 【要約】 (修正有)

【目的】 新規なアリールエチルアミン化合物を提供する。

【構成】

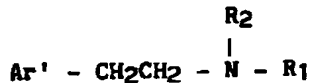


で示される化合物、その異性体、ジアステレオ異性体及びエピマーそして薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩、それらの製法及び当該化合物又はその塩を含有するメラトニン系の障害の治療に用いられる医薬品。

【特許請求の範囲】

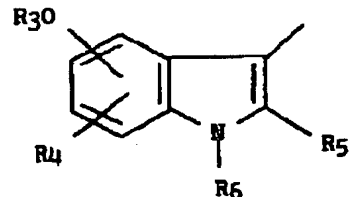
【請求項1】 一般式 (I) :

【化1】



式中、Ar' は式 (II) :

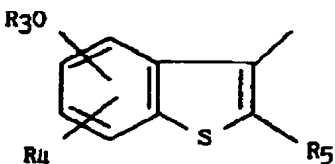
【化2】



のインドール-3-イル核、

式 (III) :

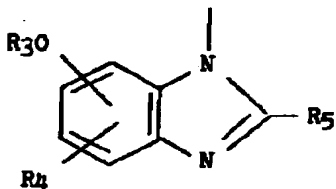
【化3】



のベンゾ [b] チオフェン-3-イル核、

式 (IV) :

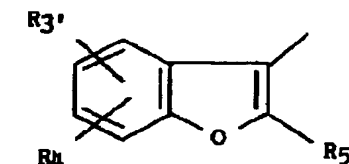
【化4】



のベンズイミダゾール-1-イル核、

式 (V) :

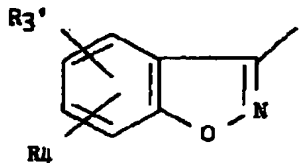
【化5】



のベンゾ [b] フラン-3-イル核、

式 (VI) :

【化6】



の1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル核、

式 (VII) :

【化7】

(2)

特開平6-199784

(I)

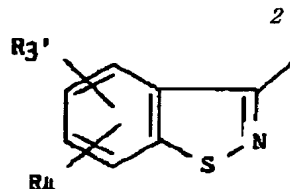
(II)

(III)

(IV)

(V)

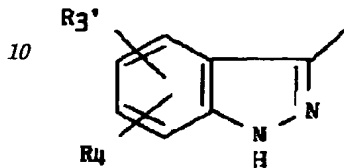
(VI)



(VII)

の1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル核、  
式 (VIII) :

【化8】

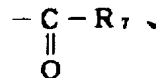


(VIII)

のインダゾール-3-イル核を表わし、

R1 は基

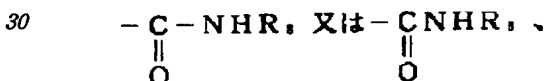
【化9】



ここでR7 は任意に置換されたシクロアルキル基、任意に置換されたシクロアルキル- (C1 - C4) アルキル基、又はトリフルオロメチル基を表わし、そしてAr' が式 (IV)、(VI)、(VII) 及び (VIII) のそれから選択された基を表わす時には、R7 は置換されない又は1又は2のハロゲン基により置換される、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状アルキル基を表わし、

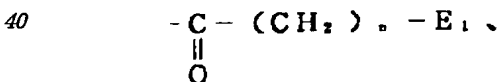
基

【化10】



ここでR8 は1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基、任意に置換されたシクロアルキル基、任意に置換されたシクロアルキル- (C1 - C4) アルキル基、任意に置換されたアリール基、又はアルキル鎖が1から3の炭素原子を含む、任意に置換されたアリールアルキル基を表わし、又は基

【化11】



ここでnは1から3の整数を表わし、そしてE1 は、モルホリノ及び置換されない又は基- (CH2) n' -E2 により置換されるピペラジンから選択される基を表わし、ここでn' は1から4の整数を表わしそしてE2 はその各々が置換されない又はハロゲン、(C1 - C4) アルキル及び(C1 - C4) アルコキシから選択される1から3の基で置換される、フェニル又はナフチル基を

表わし、を表わし、

3

R<sub>2</sub> は水素原子又は1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基を表わし、

R<sub>3</sub> は水素原子又は1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基、任意に置換されたアリール基、アルキル鎖が1から3の炭素原子を含む、任意に置換されたアリールアルキル又はジアリールアルキル基、又はアルキル鎖が1から3の炭素原子を含むシクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基を表わし、

R<sub>3</sub>' は水素原子又は基-O-R<sub>3</sub>を表わし、ここでR<sub>3</sub>は前記に定義した通り、

R<sub>4</sub> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状アルコキシ基、又は1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基を表わし、

R<sub>5</sub> は水素原子、ハロゲン原子、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基、任意に置換されたフェニル基、又はアルキル鎖が1から3の炭素原子を含む、任意に置換されたフェニルアルキル基を表わし、

R<sub>6</sub> は水素原子、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基を表わし、の化合物、その異性体、エプimer及びジアステレオ異性体、そして薬学上容認し得る酸又は塩基との付加塩、

ただし、

A r' はR<sub>1</sub>がシクロプロピルカルボニル基を表わす時には、7-メトキシベンゾ [b] フラン-3-イル基を表わさず、

R<sub>1</sub> はA r' がR<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = R<sub>4</sub> = R<sub>5</sub> = R<sub>6</sub> = Hであるインドール基を表わす時には、トリフルオロアセチル基を表わさず、

そしてR<sub>1</sub>はA r'がインドール-3-イル核を表わしかつR<sub>3</sub>がメチル又はベンジル基を表わす時には、置換されない又はアルコキシ基によりフェニルの4位置で置換されるアニリノチオカルボニル基を表わさず、

しかも、語句の“アリール”、“アリールアルキル”、“ジアリールアルキル”、“フェニル”及び“フェニルアルキル”に関連した用語の“置換された”は単数又は複数の芳香族核が1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルコキシ基、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ及びトリフルオロメチルから選択された一つ又はそれ以上の基により置換でき、

語句の“シクロアルキル”及び“シクロアルキル-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)アルキル”に関連した用語の“置換された”は環状系がハロゲン、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル及び1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルコキシから選択された一つ又はそれ以上の基により置換でき、

用語の“シクロアルキル”は3から8の炭素原子を有する飽和又は不飽和環状系を示し、

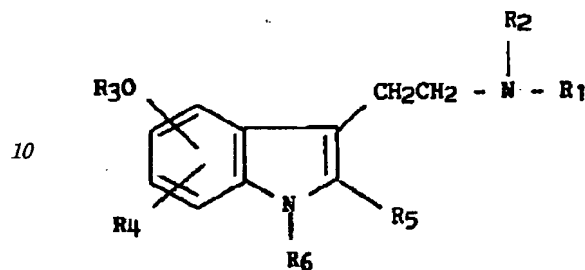
語句の“アリール基”はピリジル、フェニル、ナフチ

4

ル、チエニル、フリール又はピリミジル基を意味するものとして了解される。

【請求項2】 A r' がインドール-3-イル核を表わし、これが式：

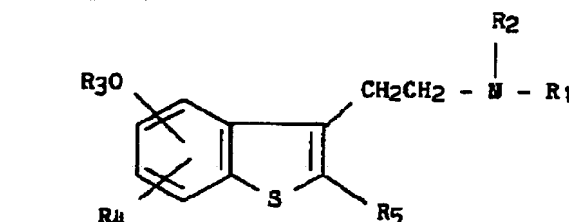
【化12】



式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>及びR<sub>6</sub>は請求項1におけるものと同一の意味を有し、のインドールに対応する、請求項1による化合物、その異性体、エプimer及びジアステレオ異性体そして薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩。

20 【請求項3】 A r' がベンゾ [b] チオフェン-3-イル核を表わし、これが式：

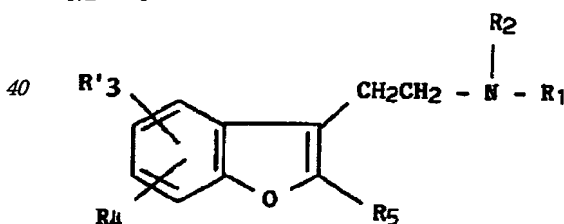
【化13】



式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は請求項1におけるものと同一の意味を有し、のベンゾ [b] チオフェンに対応する、請求項1による化合物、その異性体、エプimer及びジアステレオ異性体そして薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩。

【請求項4】 A r' がベンゾ [b] フラン-3-イル核を表わし、これが式：

【化14】



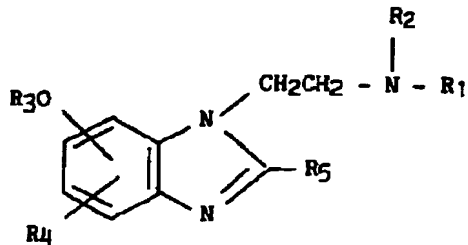
式中、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R'3、R<sub>4</sub>及びR<sub>5</sub>は請求項1におけるものと同じ意味を有し、のベンゾ [b] フランに対応する、請求項1による化合物、その異性体、エプimer及びジアステレオ異性体そして薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩。

50 【請求項5】 A r' がベンズイミダゾール-1-イル

5

核を表わし、これが式：

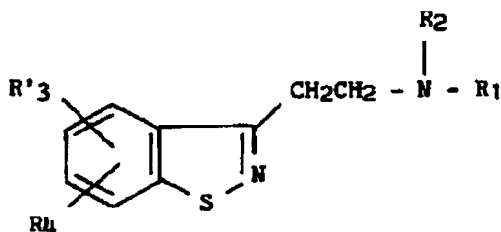
【化15】



式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  及び  $R_5$  は請求項1におけるものと同一の意味を有し、のベンズイミダゾールに対応する、請求項1による化合物、その異性体、エビマー及びジアステレオ異性体そして薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩。

【請求項6】  $Ar'$  が1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル核を表わし、これが一般式：

【化16】



式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R'3$  及び  $R_4$  は請求項1におけるものと同一の意味を有し、のベンズイソチアゾールに対応する、請求項1による化合物、その異性体、エビマー及びジアステレオ異性体そして薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩。

【請求項7】  $Ar'$  が1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル核を表わし、これが式：



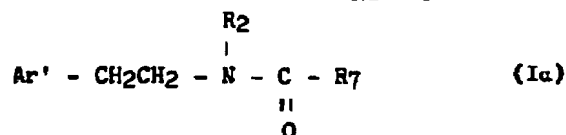
式中、 $Ar'$  及び  $R_2$  は請求項1におけるものと同一の意味を有し、のアミンを使用し、これを式 (X)：

【化20】



の酸塩化物で、又は式 (XI)：

※40

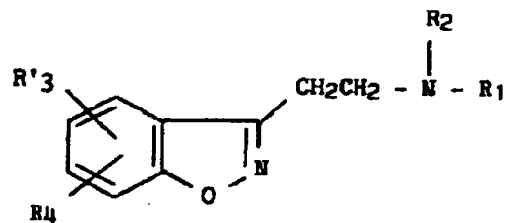


式中、 $Ar'$ 、 $R_2$  及び  $R_7$  は請求項1におけるものと同一の意味を有し、の化合物を得るか、又は式 (XI)：

【化23】

\* 【化17】

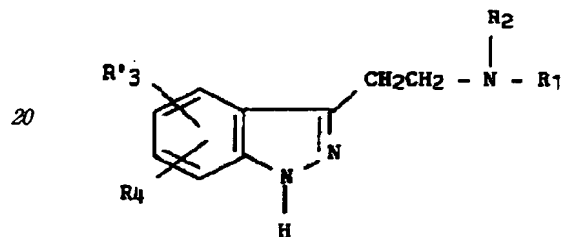
6



10 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R'3$  及び  $R_4$  は請求項1におけるものと同一の意味を有し、のベンズイソキサゾールに対応する、請求項1による化合物、その異性体、エビマー及びジアステレオ異性体そして薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩。

【請求項8】  $Ar'$  がインダゾール-3-イル核を表わし、これが式：

【化18】



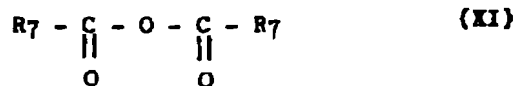
20 式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R'3$  及び  $R_4$  は請求項1におけるものと同一の意味を有し、のインダゾールに対応する、請求項1による化合物、その異性体、エビマー及びジアステレオ異性体そして薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩。

30 【請求項9】 出発物質として一般式 (IX)：

【化19】

(IX)

※ 【化21】



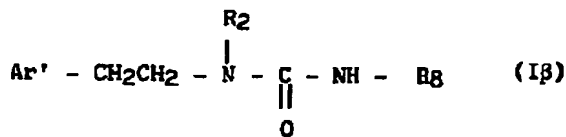
式中、 $R_7$  は請求項1におけるものと同一の意味を有し、の対応する酸無水物で処理して式 (I $\alpha$ )：

※40 【化22】



式中、 $R_8$  は請求項1におけるものと同一の意味を有し、のイソシアネートで処理して式 (I $\beta$ )：

【化24】



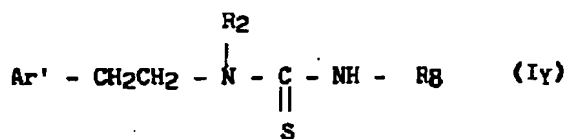
式中、 $\text{Ar}'$ 、 $\text{R}_2$  及び  $\text{R}_8$  は請求項 1 におけるものと \* I) :

同一の意味を有し、の化合物を得るか、又は式 (X I I \* 【化 2 5】



式中、 $\text{R}_8$  は請求項 1 におけるものと同一の意味を有 ※ 【化 2 6】

し、のイソチオシアネートで処理して式 (I γ) :



式中、 $\text{Ar}'$ 、 $\text{R}_2$  及び  $\text{R}_8$  は請求項 1 におけるものと同一の意味を有し、の化合物を得ることを特徴とし、

ここで式 (I α), (I β) 及び (I γ) の化合物が本発明の一部を形成し、かつ請求項 1 による式 (I) の化合物を共に構成することが了解され、

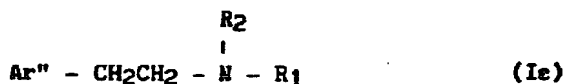
しかも請求項 1 による式 (I) の化合物が、結晶化、シリカカラム上のクロマトグラフィー、抽出、濾過、及び炭素及び/又は樹脂上の通過から選択された一つ又はそれ以上の精製法により精製され、

★適用可能な場合には、その可能な光学異性体に、純粋な形又は混合物の形で分離され、

そして/又は薬学的に容認し得る酸又は塩基によって塩に変換されることが可能である、請求項 1 による式 (I) の化合物の製法。

【請求項 10】 請求項 1 による式 (I) の化合物の特別な場合である式 (I ε) :

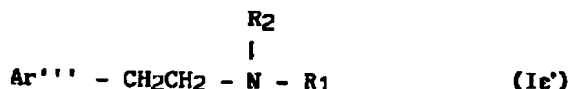
【化 2 7】



式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は請求項 1 に定義した通りそして  $\text{Ar}''$  は基  $-\text{O}-\text{R}_3''$  により置換される請求項 1 に定義したような基  $\text{Ar}'$  を表わし、ここで  $\text{R}_3''$  は任意に置換されたアリール、任意に置換されたアリールアルキル又はジアリールアルキル及びシクロアルキル又はシクロ

★  
アルキル”、“ジアリールアルキル”、“シクロアルキル”、“シクロアルキルアルキル”及び“置換された”は請求項 1 に定義した通り) から選択された基を表わし、の化合物を得る方法において、式 (I ε') :

【化 2 8】



式中、 $\text{R}_1$  及び  $\text{R}_2$  は前記に定義した通りそして  $\text{Ar}'''$  は基  $-\text{O}-\text{R}_3'''$  により置換される請求項 1 に定義されるような基  $\text{Ar}'$  を表わし、ここで  $\text{R}_3'''$  は水素原子を表わし、の化合物を式 (X I V) :

【化 2 9】



式中、 $\text{H a l}$  はハロゲン原子を表わしそして  $\text{R}''$  は任意に置換されたアリール、任意に置換されたアリールアルキル又はジアリールアルキル、及びシクロアルキル又はシクロアルキルアルキル (用語の“アリール”、“アリールアルキル”、“ジアリールアルキル”、“シクロアルキル”、“シクロアルキルアルキル”及び“置換された”は請求項 1 に定義した通り) から選択された基を表

わし、の化合物と反応させることを特徴とし、

そして式 (I ε) の化合物が結晶化、シリカカラム上のクロマトグラフィー、抽出、濾過及び炭素及び/又は樹脂上の通過から選択された一つ又はそれ以上の精製法により精製され、

40 適用可能な場合には、その可能な光学異性体に、純粋な形又は混合物の形で分離され、

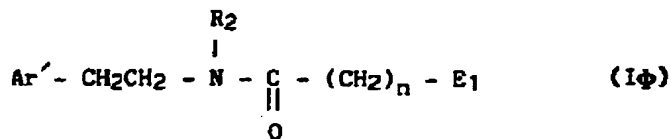
そして/又は薬学上容認し得る酸又は塩基によって塩に変換されることが可能である、式 (I ε) の化合物を得る方法。

【請求項 11】 式 (I) の化合物の特別な場合である、式 (I φ) :

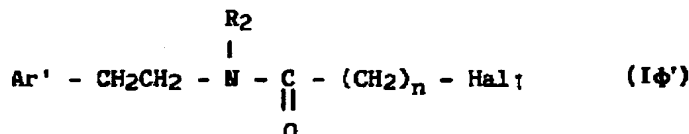
【化 30】

9

10



式中、Ar'、R<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>及びnは請求項1に定義した通り、の化合物の製法において、式(Iφ') \* 【化31】 \*



式中、Ar'、R<sub>2</sub>及びnは請求項1に定義した通りとしてHal<sub>1</sub>はハロゲン原子を表わし、の化合物をホルリン基と又は置換されない又は基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E<sub>2</sub>により置換される、ここでn'及びEは式(I)に定義した通り、ピペラジンと反応させることを特徴とし、

そして式(Iφ)の化合物が結晶化、シリカカラム上のクロマトグラフィー、抽出、濾過、及び炭素及び/又は樹脂上の通過から選択された一つ又はそれ以上の精製法により精製され、

適用可能な場合には、その可能な光学異性体に、純粋な形又は混合物の形で分離され、

そして/又は薬学的に容認し得る酸又は塩基によって塩に変換されることが可能である、式(Iφ)の化合物の製法。

【請求項12】 活性成分として請求項1から8の一つによる少なくとも一つの化合物又は薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩を、それ自体で又は一つ又はそれ以上の不活性、非毒性の薬学的に容認し得る付形剤又はビヒクルと組合わせて含有し、そしてメラトニン系の障害の治療に使用できる医薬組成物。

【請求項13】 活性成分として請求項1から8の一つによる少なくとも一つの化合物又は薬学的に容認し得る酸又は塩基との付加塩を、それ自体で又は一つ又はそれ以上の不活性、非毒性の薬学的に容認し得る付形剤又はビヒクルと組合わせて含有し、そしてストレス、睡眠障害、不安、季節的うつ病、及びジェット症候群による不眠及び疲労、精神分裂、パニック攻撃、メランコリア、食欲の調節、不眠、精神障害、てんかん、パーキンソン病、老人性痴呆、正常又は異常の老化に伴う障害、偏頭痛、記憶喪失、アルツハイマー病、並びに脳循環の障害、特定の癌、乾癬、座瘡及び脂漏の治療に、又は排卵阻止剤として又は毛皮の障害に獣医薬品として使用できる医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なアリールエチルアミン化合物、その製法、及びこれを含有する医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 インドール核を有する一定数のアリールエチルアミン化合物は、特許GB2192001及びWO89/01472そしてJ. Med. Chem. (1979) 22 (1) 第63-69頁及びChemical Abstract (1968) 70 (1) No. 3722Tの刊行物の両方に、メラトニンの作用物質又は拮抗物質として記載される。

【0003】 同様なことがベンゾ[b]チオフェン核を有する多数の化合物にあてはまる：J. Med. Chem. (1970) 13, 第1205-1208頁；J. Heterocyclic Chem. (1978) 15, 第1351-1359頁, (1983) 20第1697-1703頁。

【0004】 同様にメラトニンのベンゾ[b]フラン類似体が合成され；Annalen (1963) 662第147-159頁及び特許FR1343073, しかしメラトニンミメチック形の薬理活性は見出されていないようである。

【0005】 同様なことがベンズイミダゾールシリーズにあてはまり、そこではメラトニンのデメトキシル化類似体がこのような活性が見出されたと思われることなく調製されている：Khimiko Farmatsevitcheskii Zhurnal (1968) 9第21-23頁。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本出願人は文献に記載される生成物及びメラトニン自体のそれより非常に著しく優れているメラトニンレセプターに対する親和性を有する新規な化合物を現在見出した。

【0007】 これらの化合物はメラトニンに対してその作用物質又は拮抗物質の性質の故に多くの価値ある薬理活性を有する。

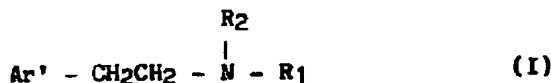
【0008】 日周リズムの乱れ、睡眠障害及び季節的障害に対する有益な作用の外に、これらは中枢神経系、特に不安緩和性、抗精神病性及び鎮痛性の性質で、そして排卵、大脳循環及び免疫調節に対して価値ある薬理作用を有する。

【0009】

11

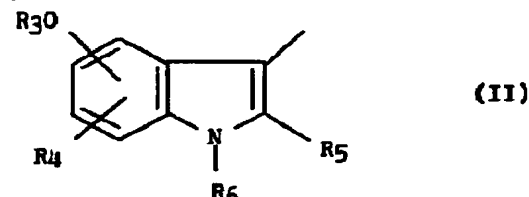
【課題を解決するための手段】より具体的には、本発明は一般式 (I) :

【化32】



【0010】式中、Ar' は式 (II) :

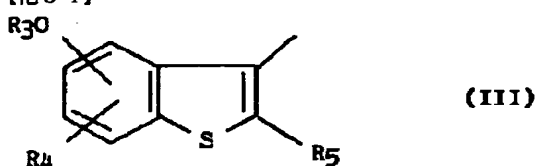
【化33】



【0011】のインドール-3-イル核、

【0012】式 (III) :

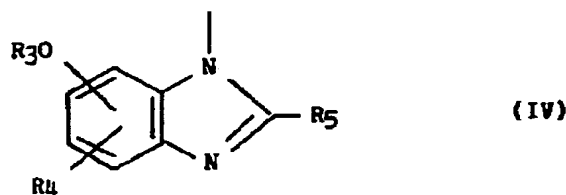
【化34】



【0013】のベンゾ [b] チオフェン-3-イル核、

【0014】式 (IV) :

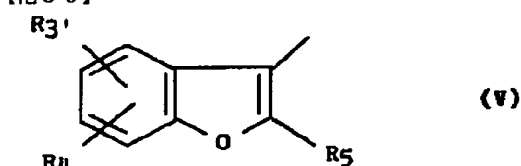
【化35】



【0015】のベンズイミダゾール-1-イル核、

【0016】式 (V) :

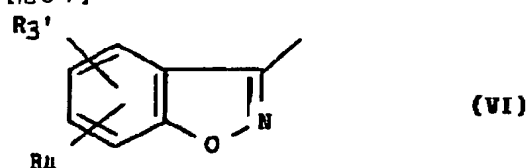
【化36】



【0017】のベンゾ [b] フラン-3-イル核、

【0018】式 (VI) :

【化37】

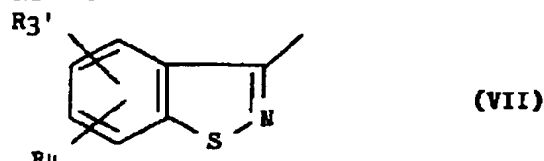


【0019】の1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル核、

【0020】式 (VII) :

12

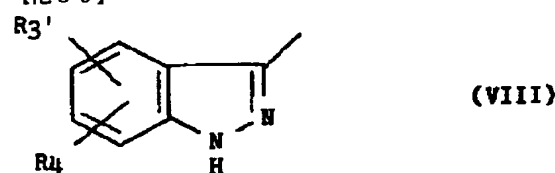
【化38】



【0021】の1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル核、

【0022】式 (VIII) :

【化39】

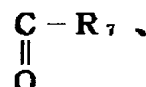


【0023】のインダゾール-3-イル核を表わし、

【0024】R<sub>1</sub> は

【0025】基

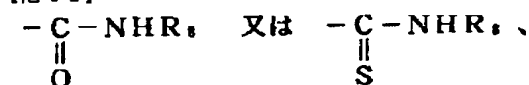
【化40】



ここでR<sub>7</sub> は任意に置換されたシクロアルキル基、任意に置換されたシクロアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル基、又はトリフルオロメチル基を表わし、そしてAr' が式 (IV)、(VI)、(VII) 及び (VIII) のそれから選択された基を表わす時には、R<sub>7</sub> はまた置換されない又は1又は2のハロゲン基で置換される1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状アルキル基を表わし、

【0026】基

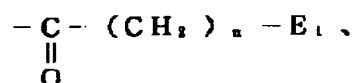
【化41】



ここでR<sub>8</sub> は1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基、任意に置換されたシクロアルキル基、任意に置換されたシクロアルキル (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) -アルキル基、任意に置換されたアリール基、又はそのアルキル鎖が1から3炭素原子を含む、任意に置換されたアリールアルキル基を表わし、又は

【0027】基

【化42】



nは1から3の整数を表わし、そしてE<sub>1</sub> はモルホリノ及び置換されない又は基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-E<sub>2</sub> に置換されるピペラジンから選択される基を表わし、ここでn'

は1から4の整数を表わしそしてE<sub>2</sub> はその各々が置換



13

されない又はハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル及び (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルコキシから選択される1から3の基で置換される、フェニル又はナフチル基を表わし、

【0028】を表わし、

【0029】R<sub>2</sub> は水素原子又は1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基を表わし、

【0030】R<sub>3</sub> は水素原子、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基、任意に置換されたアリール基、アルキル鎖が1から3の炭素原子を含む、任意に置換されたアリールアルキル又はジアリールアルキル基、又はアルキル鎖が1から3の炭素原子を含む、シクロアルキル又はシクロアルキルアルキル基を表わし、

【0031】R<sub>3</sub>' は水素原子又はR<sub>3</sub> が前記の通りである基-O-R<sub>3</sub>を表わし、

【0032】R<sub>4</sub> は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状アルコキシ基、又は1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基を表わし、

【0033】R<sub>5</sub> は水素原子、ハロゲン原子、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基、任意に置換されたフェニル基、アルキル鎖が1から3炭素原子を含む、任意に置換されたフェニルアルキル基を表わし、

【0034】R<sub>6</sub> は水素原子、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル基を表わし、

【0035】の化合物、その異性体、エピマー及びジアステレオ異性体そして薬学上容認し得る酸又は塩基との付加塩に関し、

【0036】ただし、

【0037】Ar' はR<sub>1</sub> がシクロプロピルカルボニル\*



【0043】式中、Ar' 及びR<sub>2</sub> は式(I)におけるものと同一の意味を有し、

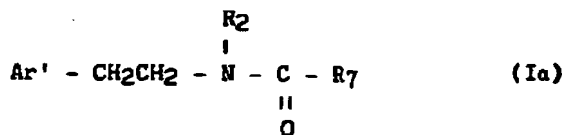
【0044】のアミンが使用され、これを式(X)：

【化44】



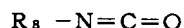
【0045】の酸塩化物で、又は式(XI)：

【化45】



【0048】式中、Ar'、R<sub>2</sub> 及びR<sub>7</sub> は式(I)におけるものと同一の意味を有し、

【0049】の化合物を得るか、又は



【化51】式中、R<sub>8</sub> は式(I)におけるものと同一の

14

\*基を表わす時には、7-メトキシベンゾ[b]フラン-3-イル基を表わさず、R<sub>1</sub> はAr' がR<sub>2</sub>=R<sub>3</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=Hであるインドール基を表わす時にはトリフルオロアセチル基を表わさず、そしてAr' がインドール-3-イル核を表わしかつR<sub>3</sub> がメチル又はベンジル基を表わす時には、R<sub>1</sub> は置換されない又はアルコキシ基によりフェニルの4位で置換されるアニリノチオカルボニル基を表わさず、

【0038】しかも、語句の“アリール”、“アリールアルキル”、“ジアリールアルキル”、“フェニル”及び“フェニルアルキル”に関連した用語の“置換された”は単数又は複数の芳香族核が1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルコキシ、ヒドロキシ、ハロゲン、ニトロ及びトリフルオロメチルからなる群から選択された一つ又はそれ以上の基により置換でき、

【0039】語句の“シクロアルキル”及び“シクロアルキル-(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル”に関連した用語の“置換された”は環状系がハロゲン、1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルキル、及び1から6の炭素原子を有する線状又は分枝状低級アルコキシからなる群から選択される一つ又はそれ以上の基により置換でき、

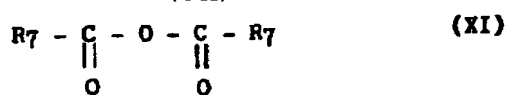
【0040】用語の“シクロアルキル”は3から8の炭素原子を有する飽和又は不飽和環状系を示し、

【0041】語句の“アリール基”はピリジル、フェニル、ナフチル、チエニル、フリール又はピリミジル基を意味するものとして了解される。

【0042】本発明は出発物質として一般式(IX)：

【化43】

(IX)



【0046】式中、式R<sub>7</sub> は式(I)におけるものと同一の意味を有し、

【0047】の対応する酸無水物で処理して、式(Iα)：

【化46】

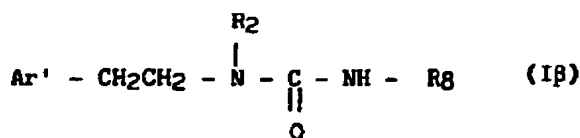
※

★

★

50

【0052】のイソシアネートで処理して、式(Iβ) \* 【化48】

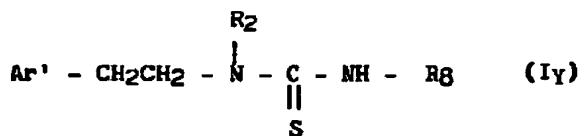


【0053】式中、Ar'、R<sub>2</sub> 及びR<sub>8</sub> は式(I)に ※ 【0055】式(XIII) :  
おけるものと同一の意味を有し、 【化49】

【0054】の化合物を得るか、又は ※  
R<sub>8</sub> - N=C=S (XIII),

【0056】式中、R<sub>8</sub> は式(I)におけるものと同一 ★ r) :  
の意味を有し、 【化50】

【0057】のイソチオシアネートで処理して、式(I★



【0058】式中、Ar'、R<sub>2</sub> 及びR<sub>8</sub> は式(I)に  
おけるものと同一の意味を有し、

【0059】の化合物を得ることを特徴とする式(I) 20  
の化合物の製法にも関し、

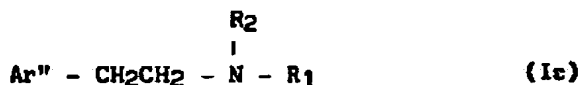
【0060】ここで式(Iα)、(Iβ) 及び(Iγ)  
の化合物が本発明の一部を形成しそして式(I)の化合  
物を共に構成することが了解され、

【0061】また式(I)の化合物が結晶化、シリカカ☆

☆ラム上でクロマトグラフィー、抽出、濾過及び炭素及び  
／又は樹脂上に通過から選択される一つ又はそれ以上の  
精製法により精製され、適用可能な場合には、その可能  
な光学異性体に純粋な形で又は混合物の形で分離され、  
そして／又は薬学的に容認し得る酸又は塩基によって塩  
に変換されることは可能である。

【0062】本発明はまた式(Iε) :

【化51】



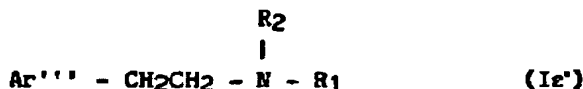
【0063】式中、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> は式(I)において定  
義した通りそしてAr'' は基-O-R<sub>3</sub>' により置換さ  
れる式(I)に定義した基Ar' を表わし、ここで  
R<sub>3</sub>' は任意に置換されたアリール、任意に置換された  
アリールアルキル又はジアリールアルキル及びシクロア  
ルキル又はシクロアルキルアルキル(用語の“アリール  
”、“アリールアルキル”、“ジアリールアルキル”、

◆ル”、“シクロアルキル”、“シクロアルキルアルキ  
ル”、及び“置換された”は式(I)に定義された通り  
から選択された基を表わし、

【0064】の化合物を得る方法に関し、

【0065】この方法において、式(Iε') :

【化52】



【0066】式中、R<sub>1</sub> 及びR<sub>2</sub> は前記に定義した通り  
そしてAr''' は基-OR<sub>3</sub>''' により置換される 40  
式(I)に定義した基Ar' を表わし、ここで\*

\* R<sub>3</sub>''' は水素原子を表わし、

【0067】の化合物を式(XIV) :

【化53】

(XIV),

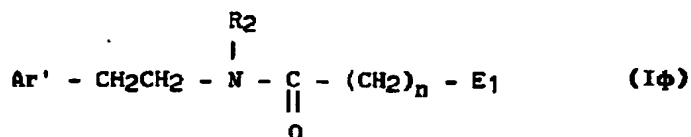
【0068】式中、Hal はハロゲン原子を表わしそし  
てR'' は任意に置換されたアリール、任意に置換された  
アリールアルキル又はジアリールアルキル、及びシクロ  
アルキル又はシクロアルキルアルキル(用語の“アリール  
”、“アリールアルキル”、“ジアリールアルキル  
”、“シクロアルキル”、“シクロアルキルアルキル”  
及び“置換された”は式(I)に定義された通り)  
から選択された基を表わし、

【0069】の化合物と反応させることを特徴とし、

【0070】また、式(Iε)の化合物が結晶化、シリ  
カカラム上のクロマトグラフィー、抽出、濾過、及び炭  
素及び／又は樹脂上の通過から選択された一つ又はそれ  
以上の精製法により精製され、適用可能な場合には、そ  
の可能な光学異性体に純粋な形で又は混合物の形で分離  
され、そして／又は薬学的に容認し得る酸又は塩基によ  
って塩に変換されることが可能である。

【0071】本発明はまた式(Iφ)：

\* \* 【化54】

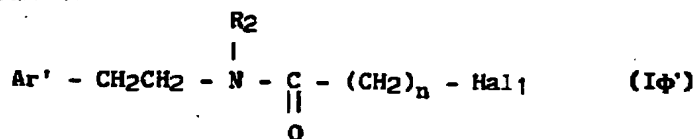


【0072】式中、Ar'、R<sub>2</sub>、E<sub>1</sub>及びnは式(I)に定義した通り、

※【0074】この方法において、式(Iφ')：

【0073】の化合物の製法を含み、

※



【0075】式中、Ar'、R<sub>2</sub>及びnは式(I)に定義した通りそしてHal<sub>1</sub>はハロゲン原子を表わし、

【0076】の化合物をモルホリン基又は置換されない又は基-(CH<sub>2</sub>)<sub>n'</sub>-E<sub>2</sub>により置換されるピペラジン基と反応させること、ここでn'及びE<sub>2</sub>は式(I)に定義した通り、を特徴とし、

【0077】また式(Iφ)の化合物が結晶化、シリカカラム上のクロマトグラフィー、抽出、濾過、及び炭素及び/又は樹脂上の通過から選択された一つ又はそれ以上の精製法により精製され、適用可能な場合には、その可能な光学異性体に、純粋な形で又は混合物の形で分離され、そして/又は薬学的に容認し得る酸又は塩基によって塩に変換されることが可能である。

【0078】式(I X)のアミンは市販され又は当業者により容易に入手可能である。

【0079】式(I)の化合物は価値ある薬理的性質を有する。

【0080】これらの化合物の薬理的研究は実際にこれが低い毒性及びメラントニンレセプターに対して非常に高い選択的親和性(これはメラントニン自体のそれ及び文献に記載される類似体のそれよりずっと優れている)を有することを示した。

【0081】中枢神経系に対する重要な活性の中で、本発明の化合物は鎮静、不安緩和、抗精神病及び鎮痛の性質、並びに微小循環に影響する性質を有し、この結果として、ストレス、睡眠障害、不安、季節的うつ病、ジェット症候群による不眠と疲労、精神分裂、パニック攻撃、メランコリア、食欲の調節、不眠、精神障害、てんかん、パーキンソン病、老人性痴呆、正常又は異常の老化に関連した障害、偏頭痛、記憶喪失、アルツハイマー病及び脳循環の障害の治療にこれらを使用できる。

【0082】本発明の化合物はまた排卵阻止及び免疫調節の性質を有し、これはこの化合物が特定の癌の治療に使用することを可能にする。

【0083】外部から投与する時には、乾癬、座瘡及び脂漏の治療にこれらを使用でき、そしてこれらは皮膚を

保護する。

【0084】これらはまた毛皮に対するその性質のために獣医薬品として使用できる。

【0085】本発明はまた式(I)の生成物をそれ自体で又は一つ又はそれ以上の不活性、非毒性の、薬学的に容認し得る付形剤又はビヒクルと組合わせて含有する医薬組成物に関する。

【0086】本発明による医薬組成物について非限定例によって、口腔、非経口、鼻腔、経皮、直腸、経舌、目又は呼吸の投与及び特に錠剤、糖衣錠、舌下錠、サッシェ、パケット、ゼラチンカプセル、グロセット、ロゼンジ、坐薬、クリーム、軟膏、皮膚ゲル、及び注射できそして飲用できるアンプルに適しているものに言及する。

【0087】服用量は患者の年齢と体重、投与の方式及び治療指示又は関連した処置の性質によって異なり、そして24時間0.1mgから1gの範囲に及ぶ。

【0088】下記の例は本発明を例示するが、何れにしても限定しない。

【0089】

【実施例】

例1：N-[2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル]シクロプロピルカルボキサミド。

【0090】5-メトキシトリプタミン3gを水40cm<sup>3</sup>中の炭酸カリウム2.2gの溶液に加える。クロロホルム80cm<sup>3</sup>を加え、次にシクロプロパンカルボン酸クロリド1.7gを非常に激しくかきまぜながら加える。30分間室温でかきまぜの後に、有機相を分離し、水で洗浄しそして乾燥する。

【0091】結果の残渣をトルエン中で結晶化させ、N-[2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル]シクロプロピルカルボキサミド3.3g(80.5%)を生ずる。

【0092】融点：101-102℃

赤外線(KBrディスク)：3390cm<sup>-1</sup>νNHインドール

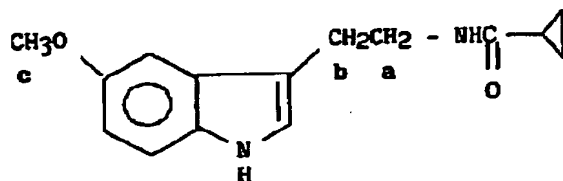
3250-3300cm<sup>-1</sup>νNHアミド

19

20

2900-3050 cm<sup>-1</sup> νCHアルキル  
1630 cm<sup>-1</sup> νCOアミド

\*<sup>1</sup>H-NMR 80MHz (CDCl<sub>3</sub>)  
【化56】



0. 7-1 ppm (5H) シクロプロピル  
2. 8-3 ppm (2H) CH<sub>2</sub> b  
3. 4-3. 7 ppm (2H) CH<sub>2</sub> a  
3. 8 ppm (H) OCH<sub>3</sub>  
6. 7-7. 3 ppm (4H) インドール  
8. 1 ppm (1H) NH (インドール)

【0093】例2：N-〔2-（6-フルオロ-5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミド

【0094】例1の工程に従うが、5-メトキシトリプタミンを5-メトキシ-6-フルオロトリプタミン (J. Heterocyclic Chem. (1976), 13第1253-1256頁) と置換え、N-〔2-（5-メトキシ-6-フルオロインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

融点（ジクロロメタン-エーテル）：125-126℃。

【0095】例3：N-〔2-（6-クロロ-5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミド

【0096】例1の工程に従うが、5-メトキシトリプタミンの代りに5-メトキシ-6-クロロトリプタミン (Synthesis (1983) 第935-936頁) で置換えてN-〔2-メトキシ-6-クロロインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

【0097】例4：N-〔2-（5-メトキシ-2, 6-ジメチルインドール-3-イル）エチル〕シクロプロピルカルボキサミド

【0098】例1の工程に従うが、5-メトキシトリプタミンの代りに5-メトキシ-2, 6-ジメチルトリプタミン (Journal of Medicinal Chemistry (1973) 16第757-765頁) で置換えて、N-〔2-（5-メトキシ-2, 6-ジメチルインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

【0099】例5：N-〔2-（5-メトキシベンゾ

10

20

30

40

〔b〕チオフエン-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミド

【0100】例1の工程に従うが、5-メトキシトリプタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシベンゾ〔b〕チオフエン (Journal of Medicinal Chemistry (1970) 13第1205-1208頁) で置換えて、N-2-（5-メトキシベンゾ〔b〕チオフエン-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

融点：124-126℃

赤外線 (KBrディスク) : 3270 cm<sup>-1</sup> νNHアミド

1640 cm<sup>-1</sup> νCOアミド

【0101】例6：N-〔2-（6-クロロ-5-メトキシベンゾ〔b〕チオフエン-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミド

【0102】例1の工程に従うが、5-メトキシトリプタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシ-6-クロロベンゾ〔b〕チオフエン (J. Heterocyclic Chem. (1983) 20第1671-1703頁) で置換えて、N-〔2-（5-メトキシ-6-クロロベンゾ〔b〕チオフエン-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

【0103】例7：N-〔2-（5-メトキシベンゾ〔b〕フラン-3-イル）-シクロプロピルカルボキサミド

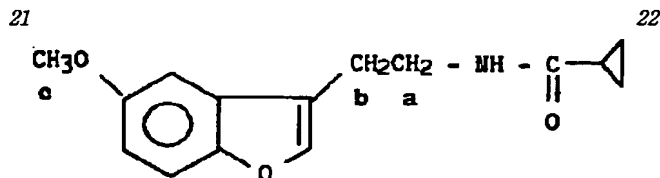
【0104】例1の工程に従うが、5-メトキシトリプタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシベンゾ〔b〕フラン (Annalen (1963) 662第147-159頁又はAust. J. Chem. (1975) 28第1097-1111頁) で置換えて、N-〔2-（5-メトキシベンゾ〔b〕フラン-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

【0105】赤外線 (KBrディスク) 3290 cm<sup>-1</sup> νNHアミド

1680 cm<sup>-1</sup> νC=Oアミド

<sup>1</sup>H-NMR 80MHz (CDCl<sub>3</sub>)

【化57】



0. 7-1 ppm (5H)

ル

2. 9 ppm (2H)

3. 5-3. 7 ppm (2H)

3. 9 ppm (3H)

6. 8-7. 3 ppm (4H)

フラン

【0106】例8：N-[2-(2-メチル-5-メトキシベンゾ [b] フラン-3-イル) -エチル] -シクロプロピルカルボキサミド

【0107】例1の工程に従うが、5-メトキシトリブタミンの代りに3-メチル-3-β-アミノエチル-5-メトキシベンゾ [b] フラン (特許FR1343073) で置換えて、N-[2-(2-メチル-5-メトキシベンゾ [b] フラン-3-イル) エチル] -シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

赤外線 (KBrディスク) : 3320 cm<sup>-1</sup> νNHアミド

1650 cm<sup>-1</sup> νCOアミド

【0108】例9：N-[2-(6-メトキシベンズイミダゾール-1-イル) エチル] -シクロプロピルカルボキサミド

【0109】例1の工程に従うが、5-メトキシトリブタミンの代りに1-β-アミノエチル-6-メトキシベンズイミダゾール (J. Chem. Soc. (1957), 第1671-1674頁) で置換えて、N-[2-(6-メトキシベンズイミダゾール-1-イル) エチル] -シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

融点 (エチルアセテート) : 86-88℃

赤外線 (KBrディスク) : 3300 cm<sup>-1</sup> νNHアミド

1660 cm<sup>-1</sup> νCOアミド

【0110】例10：N-[2-(2-ベンジル-6-メトキシベンズイミダゾール-1-イル) エチル] -シクロプロピルカルボキサミド

【0111】例1の工程に従うが、5-メトキシトリブタミンの代りに1-β-アミノエチル-2-ベンジル-6-メトキシベンズイミダゾール (特許FR2182915) で置換えて、N-2-(2-ベンジル-6-メ\*

シクロプロピ

CH<sub>2</sub> bCH<sub>2</sub> aOCH<sub>3</sub>

ベンゾ [b]

10

\*トキシベンズイミダゾール-1-イル] -シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

【0112】例11：N-[2-(5-メトキシ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) -シクロプロピルカルボキサミド

【0113】例1の工程に従うが、5-メトキシトリブタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシ-1, 2-ベンズイソキサゾール (Chem. Pharm. Bull. (1976) 24 (4) 第632-643頁) で置換えて、N-[2-(5-メトキシ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) エチル] -シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

【0114】例12：N-[2-(5-メトキシ-1, 2-インダゾール-3-イル) エチル] -シクロプロピルカルボキサミド

【0115】例1の工程に従うが、5-メトキシトリブタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシインダゾール (J. A. C. S. (1957) 79第5245-5247頁) で置換えて、N-[2-(5-メトキシ-1, 2-インダゾール-3-イル) エチル] -シクロプロピルカルボキサミドが得られる。

【0116】例13：N-[2-(5-メトキシインドール-3-イル) エチル] -トリフルオロアセトアミド

【0117】トリフルオロ酢酸1. 14gをピリジン6 cm<sup>3</sup> 中の5-メトキシトリブタミン1. 90gの懸濁液に-5℃で滴下で加える。この混合物を30分間室温でかきまぜ、次に反応媒質を氷水に注入する。結果の沈殿を濾過により分離し、水で洗浄し、乾燥しそして次にトルエンで再結晶させる。

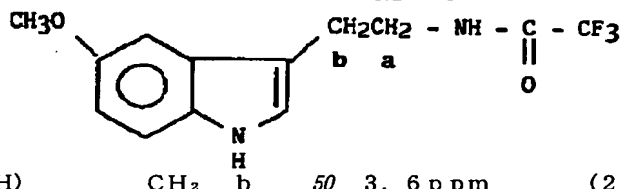
【0118】N-[2-(5-メトキシインドール-3-イル) エチル] -トリフルオロアセトアミド1. 14g (40%) が得られる。

【0119】融点：135-136℃

赤外線 (KBrディスク) : 3400 cm<sup>-1</sup> νNHインドール

3300 cm<sup>-1</sup> νNHアミド1700 cm<sup>-1</sup> νC=O<sup>1</sup>H-NMR 80MHz (CDCl<sub>3</sub>)

【化58】



3 ppm

(2H)

CH<sub>2</sub>

50

3. 6 ppm

(2H)

CH<sub>2</sub> a

3・8 ppm (3H) OCH<sub>3</sub>  
 6・8-7・3 ppm 芳香族プロトン

【0120】例14: N-[2-(5-メトキシベンゾ  
 [b] チオフェン-3-イル) エチル] -トリフルオロ  
 アセトアミド

【0121】例14: N-[2-(5-メトキシベンゾ  
 [b] チオフェン-3-イル) エチル] -トリフルオロ  
 アセトアミド

【0122】例13の工程に従うが、5-メトキシトリ  
 プタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシ  
 ベンゾ [b] チオフェンで置換えて、N-[2-(5-  
 メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル]  
 -トリフルオロアセトアミドが得られる。

赤外線 (KBrディスク) : 3280 cm<sup>-1</sup> νNHア  
 ミド

1690 cm<sup>-1</sup> νC=O

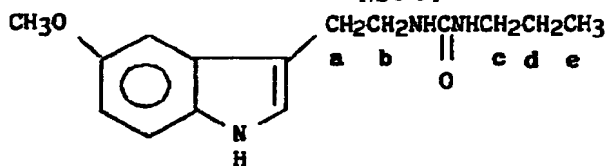
【0123】例15: N-[2-(5-メトキシベンゾ  
 [b] フラン-3-イル) エチル] -トリフルオロアセ  
 トアミド

【0124】例13の工程に従うが、5-メトキシトリ  
 プタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシ  
 ベンゾ [b] フランで置換えて、N-[2-(5-メト  
 キシベンゾ [b] フラン-3-イル) エチル] -トリフ  
 ルオロアセトアミドが得られる。

赤外線 (KBrディスク) : 3290 cm<sup>-1</sup> νNHア  
 ミド

1700 cm<sup>-1</sup> νC=Oアミド

【0125】例16: N-[2-(6-メトキシベンズ  
 イミダゾール-1-イル) エチル] -トリフルオロアセ  
 トアミド



0・9 ppm (3H)  
 1・4 ppm (2H)  
 2・9 ppm (4H)  
 3・4 ppm (2H)  
 3・9 ppm (3H)  
 6・6-7・3 ppm

【0131】例19: N-[2-(5-メトキシベンゾ  
 [b] チオフェン-3-イル) エチル] -N'-プロピ  
 ル尿素

【0132】例18の工程に従うが、5-メトキシトリ  
 プタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシ  
 ベンゾ [b] チオフェンで置換えて、N-[2-(5-  
 メトキシベンゾ [b] チオフェン-3-イル) エチル]  
 -N'-プロピル尿素が得られる。

\* 【0126】例13の工程に従うが、5-メトキシトリ  
 プタミンの代りに1-β-アミノエチル-6-メトキシ  
 ベンズイミダゾールで置換えて、N-[2-(6-メト  
 キシベンズイミダゾール-1-イル) エチル] -トリフ  
 ルオロアセトアミドが得られる。

赤外線 (KBrディスク) : 3300 cm<sup>-1</sup> νNHア  
 ミド

1690 cm<sup>-1</sup> νC=Oアミド

【0127】例17: N-[2-(5-メトキシ-1,  
 2-ベンズイソキサゾール-3-イル) エチル] -トリ  
 フルオロアセトアミド

【0128】例13の工程に従って、5-メトキシトリ  
 プタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシ  
 -1, 2-ベンズイソキサゾールで置換えて、N-[2-  
 (5-メトキシ-1, 2-ベンズイソキサゾール-3-  
 イル) エチル] -トリフルオロアセトアミドが得られ  
 る。

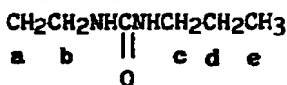
【0129】例18: N-[2-(5-メトキシインド  
 ール-3-イル) エチル] -N'-プロピル尿素

20 プロピルイソシアネート0・851gをピリジン4 cm<sup>3</sup>  
 中の5-メトキシトリプタミン1・902gの懸濁液  
 に+5℃で加える。この混合物を2時間室温でかきま  
 ぜ、次に反応媒質を氷水に注入する。この混合物を1N  
 塩酸溶液で僅かに酸性化する。生成する沈殿を濾過に  
 より分離し、水で洗浄しそして次にトルエンで再結晶さ  
 せ、N-[2-(5-メトキシインドール-3-イル) エチル]  
 -N'-プロピル尿素2・34g (85%) を  
 生ずる。

【0130】融点: 79-80℃

<sup>1</sup>H-NMR 80MHz (CDCl<sub>3</sub>)

【化59】



CH<sub>3</sub> e  
 CH<sub>2</sub> d  
 CH<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub> c  
 CH<sub>2</sub> b  
 OCH<sub>3</sub>

芳香族プロトン

赤外線 (KBrディスク) : 3300 cm<sup>-1</sup> νNH  
 1620 cm<sup>-1</sup> νC=O

【0133】例20: N-[2-(6-クロロ-5-メ  
 トキシインドール-3-イル) エチル] -N'-プロピ  
 ル尿素

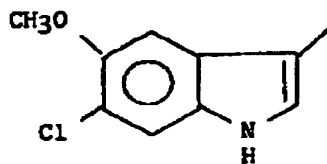
【0134】例18の工程に従うが、5-メトキシトリ  
 プタミンの代りに5-メトキシ-6-クロロトリプタミ  
 ンで置換えて、N-[2-(5-メトキシ-6-クロロ

25

26

インドール-3-イル) エチル] -N'-プロピル尿素  
が得られる。

赤外線 (KBrディスク) :  $3250\text{ cm}^{-1}$   $\nu\text{NH}$  \*



0. 9-1 ppm (3H)  
1. 5 ppm (2H)  
2. 8-3 ppm (4H)  
3. 4 ppm (2H)  
3. 90 ppm (3H)

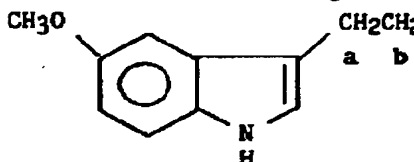
【0135】例21: N-[2-(5-メトキシベンゾ  
[b] フラン-3-イル) エチル] -N'-プロピル尿  
素

【0136】例18の工程に従うが、5-メトキシトリ  
プタミンの代りに3-β-アミノエチル-5-メトキシ  
ベンゾ [b] フランで置換えて、N-[2-(5-メト  
キシベンゾ [b] フラン-3-イル) エチル] -N'-  
プロピル尿素が得られる。

赤外線 (KBrディスク) :  $3290\text{ cm}^{-1}$   $\nu\text{NH}$   
 $1620\text{ cm}^{-1}$   $\nu\text{C=O}$

【0137】例22: N-[2-(5-メトキシインド  
ール-3-イル) エチル] -N'-プロピルチオ尿素

【0138】プロピルイソチオシアネート 1. 11 g を※



0. 85 ppm (3H)  
1. 45 ppm (2H)  
2. 95 ppm (4H)  
3. 4 ppm (2H)  
3. 85 ppm (3H)

5. 50 ppm (2H)

6. 7-7. 3 ppm

【0142】例23: N-[2-(5-メトキシインド  
ール-3-イル) エチル] -シクロブチルカルボキサミ  
ド

【0143】例1の工程に従うが、シクロプロパンカル  
ボン酸クロリドの代りにシクロブタンカルボン酸クロリ  
ドで置換えて表記の化合物が得られる。

融点: 111-112℃

\*  $1620\text{ cm}^{-1}$   $\nu\text{C=O}$

$^1\text{H-NMR}$  80MHz (CDCl<sub>3</sub>)

【化60】



CH<sub>3</sub> e  
CH<sub>2</sub> d  
CH<sub>2</sub> b CH<sub>2</sub> c  
CH<sub>2</sub> a  
OCH<sub>3</sub>

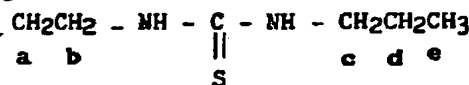
※ピリジン 5 cm<sup>3</sup> 中の5-メトキシトリプタミン 2. 2  
7 g の懸濁液に加える。

【0139】この反応媒質を1時間80℃でかきまぜ、  
次に冷却後に、水と氷の混合物の中に注入しそして1N  
塩酸溶液で僅かに酸性化する。

【0140】生成する沈殿を濾過により分離し、水で洗  
浄し、乾燥し次にトルエンで再結晶させる。この方式  
で、N-[2-(5-メトキシインドール-3-イル)  
エチル] -N'-プロピルチオ尿素 2. 18 g (75  
%) が得られる。

【0141】 $^1\text{H-NMR}$  80MHz (CDCl<sub>3</sub>)

【化61】



CH<sub>3</sub> e  
CH<sub>2</sub> d  
CH<sub>2</sub> c CH<sub>2</sub> a  
CH<sub>2</sub> b  
OCH<sub>3</sub>

★ ★

HNC D<sub>2</sub>O 中で消失

||

S

芳香族プロトン

結晶化溶媒: クロロホルム-アセトン

【0144】例24から25: 例1の工程に従うが、シ  
クロプロパンカルボン酸クロリドの代りに適当な酸塩化  
物又は適用可能な場合には、対応する酸無水物で置換え  
て、下記の例の化合物が得られる。

【0145】例24: N-[2-(5-メトキシインド  
ール-3-イル) エチル] -シクロヘキシルカルボキサ

ミド

【0146】例25：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-3-シクロペンチルプロピオンアミド

【0147】例26：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-モルホリノアセトアミド

【0148】工程1：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-プロモアセトアミド

【0149】例1の工程に従うが、シクロプロパンカルボン酸クロリドの代りにプロモ酢酸クロリドで置換えて、N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-プロモアセトアミドが得られる。

【0150】工程II：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-モルホリノアセトアミド

【0151】モルホリン0.01モルを磁気かきまぜでアセトン50cm<sup>3</sup>に溶解させる。トリエチルアミン0.012モル及びN-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-2-プロモアセトアミド0.01モルを加える。この混合物を磁気かきまぜと共に1時間還流させる。生成する沈殿を吸引濾過しそして濾液を蒸発させる。

【0152】残渣をアルカリ性水で取出しそして沈殿を吸引濾過し、洗浄し、乾燥しそしてトルエン-シクロヘキサン混合物で再結晶させて、表記の化合物を生ずる。

【0153】例27及び28：例26の工程に従うが、工程IIにおけるモルホリンに代り1-ベンジルピペラジンそして次に1-（2,3,4-トリメトキシベンジル）ピペラジンで置換えて、下記の例の化合物が続いて得られる。

【0154】例27：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-2-（4-ベンジルピペラジン-1-イル）アセトアミド

【1155】例28：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-2-（4-（2,3,4-トリメトキシベンジル）ピペラジン-1-イル）アセトアミド

【0156】例29：N-〔2-（5-ヒドロキシインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミド

【0157】例1の工程に従うが、5-メトキシトリプタミンの代りに5-ヒドロキシトリプタミンで置換えて、表記の化合物が得られる。

【0158】例30：N-〔2-〔5-（シクロヘキセン-3-イルオキシ）インドール-3-イル〕-エチル〕-シクロプロピルカルボキサミド

【0159】炭酸カリウム1.98×10<sup>-2</sup>モル、無水アセトン20cm<sup>3</sup>に溶解したN-〔2-（5-ヒドロキシインドール-3-イル）エチル〕シクロプロピルカルボキサミド及び3-プロモシクロヘキセン2.1×10<sup>-2</sup>モルをすり合わせ首部を有する50cm<sup>3</sup>フラ

スコの中に導入する。この混合物を22時間還流下加熱する。反応媒質を濾過しそして濾液を減圧下蒸発させる。酢酸エチル中で蒸発残渣の再結晶はN-〔2-〔5-（シクロヘキセン-3-イルオキシ）インドール-3-イル〕-エチル〕-シクロプロピルカルボキサミドを生ずる。

【0160】例31：N-〔2-（5-ベンジルオキシインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミド

【0161】無水エタノール50cm<sup>3</sup>を含む150cm<sup>3</sup>フラスコの中に、磁気かきまぜと共に、ナトリウム0.23gを小分けして入れる。

【0162】次にN-〔2-（5-ヒドロキシインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミド0.01モルを加え、30分間かきまぜを続け、そして次に混合物を蒸発乾固する。

【0163】生成するナトリウム化合物を無水ジメチルホルムアミド30cm<sup>3</sup>に溶解する。滴下漏斗によって、磁気かきまぜを用いて、臭化ベンジル0.011モルを加える。

【0164】この混合物を4時間90℃で加熱する。反応媒質を冷却するにまかせ、そして次に氷に注入する。生成する沈殿を吸引濾過しそして1N水酸化ナトリウム溶液、次に水で洗浄する。この混合物を乾燥しかつ再結晶させて精製したN-〔2-（5-ベンジルオキシインドール-3-イル）エチル〕-シクロプロピルカルボキサミドを生ずる。

【0165】例32から37：例18の工程に従うが、プロピルイソシアネートの代りに、適当なイソシアネート又はイソチオシアネートで置換えて、下記の例の化合物が得られる。

【0166】例32：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-N'-ベンジル尿素

【0167】例33：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-N'-シクロプロピル尿素

【0168】例34：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-N'-シクロブチル尿素

【0169】例35：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-N'-ブチル尿素

【0170】例36：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-N'-プロピルチオ尿素

【0171】例37：N-〔2-（5-メトキシインドール-3-イル）エチル〕-N'-シクロヘキシルチオ尿素

【0172】例38及び39：例5の工程に従うが、シクロプロパンカルボン酸クロリドの代りに適当な酸塩化物又は酸無水物で置換えて、下記の例の化合物が得られる。

【0173】例38：N-〔2-（5-メトキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル）エチル〕-シクロブチル



## カルボキサミド

【0174】例39: N-〔2-(5-メトキシベンゾ  
〔b〕チオフエン-3-イル)エチル〕-シクロオクチ  
ルカルボキサミド

【0175】例40及び41: 例19の工程に従うが、  
プロピルイソシアネートの代りに適当なイソシアネート又  
はイソチオシアネートで置換えて、下記の例の化合物が  
得られる。

【0176】例40: N-〔2-(5-メトキシベンゾ  
〔b〕チオフエン-3-イル)エチル〕-N'-シクロ 10  
プロピル尿素

【0177】例41: N-〔2-(5-メトキシベンゾ  
〔b〕チオフエン-3-イル)エチル〕-N'-シクロ  
ヘキシルチオ尿素

【0178】例42及び43: 例6の工程に従うが、シ  
クロプロパンカルボン酸クロリドの代りに適当な酸塩化  
物で置換えて、下記の例の化合物が得られる。

【0179】例42: N-〔2-(6-クロロ-5-メ  
トキシベンゾ〔b〕チオフエン-3-イル)エチル〕-  
シクロブチルカルボキサミド

【0180】例43: N-〔2-(6-クロロ-5-メ  
トキシベンゾ〔b〕チオフエン-3-イル)エチル〕-  
3-シクロペンチルプロピオンアミド

【0181】例44から46: 例7の工程に従うが、シ  
クロプロパンカルボン酸クロリドの代りに適当な酸塩化物  
で置換えて、下記の例の化合物が得られる。

【0182】例44: N-〔2-(ベンゾ〔b〕フラン  
-3-イル)エチル〕-シクロブチルカルボキサミド

【0183】例45: N-〔2-(ベンゾ〔b〕フラン  
-3-イル)エチル〕-シクロヘキシルカルボキサミド 30

【0184】例46: N-〔2-(ベンゾ〔b〕フラン  
-3-イル)エチル〕-トリフルオロアセトアミド

【0185】例47から51: 例21の工程に従うが、  
プロピルイソシアネートの代りに適当なイソシアネート  
又はイソチオシアネートで置換えて、下記の例の化合物  
が得られる。

【0186】例47: N-〔2-(5-メトキシベンゾ  
〔b〕フラン-3-イル)エチル〕-N'-メチル尿素

【0187】例48: N-〔2-(5-メトキシベンゾ  
〔b〕フラン-3-イル)エチル〕-N'-エチル尿素 40

【0188】例49: N-〔2-(5-メトキシベンゾ  
〔b〕フラン-3-イル)エチル〕-N'-ヘキシル尿  
素

【0189】例50: N-〔2-(5-メトキシベンゾ  
〔b〕フラン-3-イル)エチル〕-N'-ベンジル尿  
素

【0190】例51: N-〔2-(5-メトキシベンゾ  
〔b〕フラン-3-イル)エチル〕-N'-プロピルチ  
オ尿素

【0191】例52から54: 例11の工程に従うが、 50

シクロプロパンカルボン酸クロリドの代りに、適当な酸  
塩化物で置換えて、下記の例の化合物が得られる。

【0192】例52: N-〔2-(5-メトキシ-1,  
2-ベンズイソキサゾール-3-イル)エチル〕-アセ  
トアミド

【0193】例53: N-〔2-(5-メトキシ-1,  
2-ベンズイソキサゾール-3-イル)エチル〕-ピチ  
ラミド

【0194】例54: N-〔2-(5-メトキシ-1,  
2-ベンズイソキサゾール-3-イル)エチル〕-3-  
クロロプロピオンアミド

【0195】例55及び56: 例12の工程に従うが、  
シクロプロパンカルボン酸クロリドの代りに適当な酸塩  
化物で置換えて、下記の例の化合物が得られる。

【0196】例55: N-〔2-(5-メトキシ-1,  
2-インダゾール-3-イル)エチル〕-アセトアミド

【0197】例56: N-〔2-(5-メトキシ-1,  
2-インダゾール-3-イル)エチル〕-プロピオンア  
ミド

【0198】例57から60: 例9の工程に従うが、シ  
クロプロパンカルボン酸クロリドの代りに対応する酸塩  
化物で置換えて、下記の例の化合物が得られる。

【0199】例57: N-〔2-(6-メトキシベンズ  
イミダゾール-1-イル)エチル〕-アセトアミド  
融点: 173-175℃

【0200】例58: N-〔2-(6-メトキシベンズ  
イミダゾール-1-イル)エチル〕-ブチラミド

【0201】例59: N-〔2-(6-メトキシベンズ  
イミダゾール-1-イル)エチル〕-ペンタンアミド

【0202】例60: N-〔2-(6-メトキシベンズ  
イミダゾール-1-イル)エチル〕-2-プロモアセト  
アミド 30

【0203】例61から65: 例16の工程に従うが、  
プロピルイソシアネートの代りに適当なイソシアネート  
又はイソチオシアネートで置換えて、下記の例の化合物  
が得られる。

【0204】例61: N-〔2-(6-メトキシベンズ  
イミダゾール-1-イル)エチル〕-N'-プロピル尿  
素

【0205】例62: N-〔2-(6-メトキシベンズ  
イミダゾール-1-イル)エチル〕-N'-ベンジル尿  
素 40

【0206】例63: N-〔2-(6-メトキシベンズ  
イミダゾール-1-イル)エチル〕-N'-プロピルチ  
オ尿素

【0207】例64: N-〔2-(6-メトキシベンズ  
イミダゾール-1-イル)エチル〕-N'-シクロヘキ  
シルチオ尿素

【0208】例65: N-〔2-(6-フルオロ-5-  
メトキシインドール-3-イル)エチル〕-N'-プロ

## ビル尿素

融点(ジクロロメタン-エーテル): 109-110℃

【0209】例A: メラトニンレセプターへ結合の測定

【0210】羊の隆起部(下垂体)(pars tuberalis)のレセプターに関する従来の方法によりメラトニンレセプターに対する本発明の化合物の結合を行った(Journal of Neuroendocrinology, Vol 1, No. 1, 第1-4頁(1989))。

【0211】本発明の化合物は親和性に関してメラトニンレセプターに極めて特定の方式で結合し最も親和性を示すものはメラトニン自体の親和性より100倍以上である。試験した本発明の化合物はメラトニン自体に対する $6.3 \times 10^{-11}$  モル・リットル<sup>-1</sup>と比較して $10^{-13}$  モル・リットル<sup>-1</sup>のオーダーの解離定数(K<sub>d</sub>)を有する。

【0212】例B: 4プレート試験

【0213】本発明の生成物をマウス10匹の群に食道により投与する。一群はガムシロップを受入れる。

【0214】調べられる生成物の投与30分後に、動物を容器に入れ、その容器の床は4金属プレートを含む。毎回動物は一つのプレートから他のプレートを通過し、これが僅かの電気ショック(0.35mA)を受ける。通過の回数を1分間記録する。投与後、本発明の化合物は通過の回数を著しく増加し、これが本発明の化合物の不安緩和活性を示す。

【0215】例C: 虚血性微小循環に関する本発明の生成物の活性

【0216】総ての腸骨動脈の結紮に続いて、雄ラット(Sprague-Dawley)の挙筋(Cremaster muscles)で実験研究を行なった。

【0217】この筋肉を透明な小室に入れそしてガス状CO<sub>2</sub>/N混合物5/95%と平衡させた重炭酸緩衝液の溶液で灌流させた。赤血球の速度及び挙筋を灌流する一次及び二次の細動脈の直径を測定し、そして動脈血流を計算した。同一の情報を四つの型式の血管に対して得た。

【0218】同一型式の測定を同時に行なった:

-通常に灌流させた挙筋で、  
-結紮後の挙筋で、即ち結紮後2、7、14及び21日の虚血した挙筋で。

【0219】2群の動物を調べた:

-処理なしの対照群、  
-一日当たり $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ の用量で、本発明の生

100錠に対する調製品処方:

N-(2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル)

-N'-プロピル尿素

小麦澱粉

トウモロコシ澱粉

ラクトース

成物でp. o. 処理した群。

【0220】対照と比較して処理した動物の通常に灌流された挙筋において血球の速度及び血管の直径の何れにも差は認められなかった。

【0221】他方、虚血した挙筋のレベルでは、対照と比較して細動脈の平均直径は処理した動物において改良された。赤血球の速度は21日間処理により正常化された。

【0222】実際には、処理した動物において、結紮後7日で測定した赤血球及び血流の速度は非虚血挙筋で得られた数値と比較して有意な差を示さなかった。これらの結果は動脈圧の修正なしに得られる。

【0223】これらの結果は本発明の化合物の一つを用いた長期の処理が微小循環及び虚血部位の血液灌流を改良することを示す。

【0224】例D: 免疫応答の刺激

【0225】羊の赤血球をマウス6匹の群に投与した。次にこれらマウスの群を6日間本発明の化合物で皮下に処理しそして対照群を偽薬で処理した。次にこのマウスを4週放置しそして次に更に本発明の生成物の投与を受けることなく羊の赤血球の繰返し注入を受けた。この繰返し注入後3日で免疫応答を測定した。本発明の化合物で処理した群で統計的に増大した。

【0226】例E: 排卵の阻止

【0227】規則的な4日周期を有する成雌ラットを使用する。膣塗抹を毎日取出しそしてラットが少なくとも二つの連続的な4日周期を示した後にラットを選択した。

【0228】各周期は2日の発情静止期、1日の前発情期及びび日の発情期からなる。

【0229】前発情期の日の午後に、黄体化ホルモンが脳下垂体により血液に放出される。

【0230】このホルモンは排卵を誘起し、これは発情期の日に輸卵管に卵の存在により示される。

【0231】本発明の化合物を発情期の日の正午に経口投与する。処理したラットと対照を発情期の日に犠牲に供する。輸卵管を調べる。本発明の化合物で処理したラットの輸卵管で卵の数に有意な減少百分率が認められる。

【0232】例F: 医薬組成物

N-(2-(5-メトキシインドール-3-イル)エチル)-N'-プロピル尿素

【0233】

-----5g

----20g

----20g

----30g

(18)

特開平6-199784

33

34

ステアリン酸マグネシウム  
シリカ  
ヒドロキシプロピルセルロース

----- 2 g  
----- 1 g  
----- 2 g

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/40	AAE	7431-4C		
	AAK	7431-4C		
	ACV	7431-4C		
	ADB	7431-4C		
31/415	AAH	7431-4C		
	ADA	7431-4C		
31/42	ADU	7431-4C		
31/425	AFK	7431-4C		
C 0 7 D 231/56				
235/08				
235/24				
261/20				
275/04				
307/81				
333/58				
(72)発明者	パトリック ドブリュー		(72)発明者	ジェラルム アダム
	フランス国アルメンティール, リュ ナシ			フランス国ル メスニル ル ロワ, リュ
	ヨナル 75			ッテ ドゥベック, クロ ドゥ メスニル
(72)発明者	ジャン アンドリュウ			9
	フランス国アントニー, アブニュ ガブリ		(72)発明者	ダニエル アンリ ケイグナール
	ベリ 29			フランス国パリ, ビ リュ プランシオン
				69
			(72)発明者	ベアトリス ガルディオーラ
				フランス国ヌイリー スル セーヌ, リュ
				エドワール ノルティエー 6